Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Kiel
(Direktor: Prof. Dr. Schröder).

Über primäre Mortalität und Morbidität nach Radiumbehandlung des Carcinoma colli uteri.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
Hermann Schmidt
approb. Arzt
Kiel

KIEL 1932
Druck von Otto Hesse, Kiel, Großer Kuhberg 20

Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Kiel
(Direktor: Prof. Dr. Schröder).

Über primäre Mortalität und Morbidität nach Radiumbehandlung des Carcinoma colli uteri.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
Hermann Schmidt
approb. Arzt
Kiel

KIEL 1932
Druck von Otto Hesse, Kiel, Großer Kuhberg 20

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153522_0229

Meinen lieben Eltern.

N 86

Rektoratsjahr 1931/32

Referent: Dr. Keßler.

Korreferent: Prof. Dr. R. Schröder.

Zum Druck genehmigt:

Prof. Dr. Rominger, Dekan.

Schröder hat in der Strahlentherapie, Bd. 42, hervorgehoben, daß es keineswegs gerechtfertigt erscheint, der „Nurstrahlentherapie" deshalb das Wort zu reden, weil sie praktisch als unschädlich angesprochen werden kann. Diese oft vertretene Einstellung rührt daher, daß bei der Betrachtung der Radiumschäden fast ausschließlich die Spätschäden ins Auge gefaßt wurden. Die Frühschäden dagegen, d. h. die primäre Morbidität und Mortalität sind kaum einmal einer gründlichen statistischen Durcharbeit unterzogen worden. Die Durchschnittsangaben darüber beschränken sich auf kurze Notizen ohne irgendwelche genauere Zahlenangaben. Erst in letzter Zeit mehren sich die Daten in der Literatur darüber.

So betont Schröder (siehe obige Arbeit), die primäre Mortalität bei der Radiumröntgenbehandlung, die in seinem Material, zeitlich auf die ersten Monate nach der Behandlung bezogen, bei über 200 Fällen gut 7% betrug. Die Fälle verteilen sich auf schwere, akute Blutungen, Urämien, Peritonitiden, Sepsis, Lungenembolien usw. Es ist eine selbstverständliche Forderung, daß genau in Parallele zur primären Mortalität nach Operationen alle Faktoren herausgearbeitet werden müssen, die in unmittelbaren Anschluß an die Behandlungsart auftreten; denn nur dann läßt sich ein vollkommenes Bild der unmittelbaren Behandlungseinwirkung auf den Organismus entwerfen, das alle Nachteile und alle Vorzüge der Therapie scharf erkennen läßt.

Die sogenannten Spätschäden in der Strahlentherapie sind in großen Statistiken abgehandelt. Wir wissen heute, daß die fortgeschrittene Applikationstechnik, die besten vervollkommneten Meßmethoden, die Gefahr für die dem Uterus benachbarten Organe erheblich vermindert haben. Die Darm- und Blasenschäden stehen hier im Vordergrund und insbesondere das Rectum ist erfahrungsgemäß schweren Schädigungen ausgesetzt.

Besonders gut bekannt sind uns hier die Fistelbildungen, während Ulcerationen des Darmes, Tenesmen, Diarrhoen oft auch Stenosen bei diesen sogenannten Spätschäden noch nicht genügend hervorgehoben worden sind. Es bestätigt sich hier Pankow's Ausspruch immer wieder „daß man wohl in Aussprüchen hin und wieder etwas über solche Dinge erfährt, da sie überall beobachtet werden, daß man ihnen aber in der Literatur

nicht die Würdigung angedeihen läßt, die sie verdienen, weil sie einen ausgesprochenen Nachteil, zum mindesten aber unangenehme Beigaben bedeuten, auf deren Beseitigung hingearbeitet werden muß". Pankow hat deshalb diesen Schädigungen in der Bearbeitung seines Materials besondere Aufmerksamkeit gewidmet und er konnte feststellen, daß ein konstitutionelles Moment, eine besondere Gewebsreaktion vorliegt, das besonders altersatrophische Frauen eine wesentlich intensivere Strahlenreaktion zeigen. Radiumfistelbildungen, also die nach Abzug der durch Carcinomdurchbruch entstandenen Fisteln, sind mit einer Häufigkeit von 1,2 %, die Darmschädigungen mit fast 10% anzusetzen, wobei Ulcerationen, Tenesmen, als Früherscheinungen auftretend, mit gut 2% anzunehmen sind. Die Blasenschädigungen sind wesentlich seltener. Schwere primäre Schäden hat Pankow in den letzten Jahren nie mehr gesehen. Die früher nicht seltenen Fälle von schwerer haemorrhagischer Cystitis nach Radium sind bei der heutigen Technik der Applikation, der Radiumfixation und Abtamponade des Nachbargewebes auch sonst offenbar wesentlich seltener beobachtet worden. Die Spätschädigungen dagegen, unangenehme Blasen-Tenesmen auf Grund von Ulcerationen, kommen in 3% vor. Recht bedeutungsvoll sind die prophylaktischen Maßnahmen, unter denen neben den vorgenannten die individuelle Dosierung, Bleifilterung der vaginalen Radiumdosis an erster Stelle stehen.

Neben diesen, teilweise in das Gebiet der Frühschädigung gehörenden Schäden, nennt Pankow dann die infectiösen Prozesse, Parametritiden, septische Adnexerkrankungen, Pelveoperitonitiden, die eine höchst unangenehme Zugabe der Radiumbehandlung darstellen und nicht selten sogar eine Unterbrechung der Radiumbehandlung erzwingen. In der Reihe der Schäden nennt Pankow weiter die Pyometra, die besonders bei der intracervikalen Einlage durch sekundäre Narbenbildung im Cervikalkanal entsteht. Häufiger erscheinen aber noch fast die Fälle, wo schon während der Radiumeinlage durch Sekretstauung vom zerfallenen Carcinomtumor eine Fiebersteigerung als Ausdruck der sich entwickelnden Pyometra entsteht. Angaben über die Häufigkeit dieser Komplikation, die, eine der häufigsten Ursachen für die Unterbrechungsnotwendigkeit in der Radiumbehandlung, auftritt, fehlen in der Literatur fast vollständig. Insbesondere ist aus der Literatur nichts über die interessante Frage

ersichtlich, inwieweit die Art der Radiumapplikation für die Ätiologie der Pyometra eine Rolle spielt.

Schwere Blutungen nach Radium, die durch die notwendige, oft langdauernde Tamponade Infectionsherde im Carcinomtumor mobilisieren und die Abwehr des Organismus gegen diese Infection schwächen, werden besonders häufig beobachtet. Der Zusammenhang zwischen Radiumapplikation und schwerer Nachblutung ist oft so eklatant, daß es nicht angängig erscheint, ohne weiteres immer die Gefäß-Arrosion durch das Carcinom an sich als Blutungsursache anzuschuldigen.

Heyman hat 502 Radiumfälle eingehend analysiert, es handelt sich um über 5 Jahre nachbeobachtete Fälle. Es kommt ihm aber auf den Vergleich der Leistungfähigkeit von operativer und radiologischer Therapie an.

Er zieht aus seinen Fällen den Schluß, daß die Morbidität bei operativer Therepie günstiger ist, als bei lege artis ausgeführter radiologischer Behandlung. Heyman glaubt, daß die durch den Eingriff hervorgerufenen Beschwerden für die Patientin bei Strahlenbehandlung ungleich viel geringer auftreten, als nach der Operation. In gut 10% von den über 500 Fällen wurde eine Rectalreaktion beobachtet, darunter 4% schwere und schwerste Fälle. Aus seinen im übrigen nur ganz kurz angegebenen Fällen seien noch folgende für den Rahmen der vorliegenden Arbeit besonders wichtige Zahlen entnommen: Die primäre Mortalität bei den 502 Fällen betrug 8, also rund 1,6%. Nach der Angabe starben sie unmittelbar im Anschluß an die Behandlung; nähere Angaben fehlen, sodaß eine kritische Betrachtung dieser Zahl unmöglich erscheint. Es erkrankten an langwierigen aber nicht tötlichen Pelveoperitonitiden 16 Patientinnen = 3,2%. Der Vergleich mit der primären Operationsmortalität, die Heyman aus Sammelstatistiken mit gut 17% berechnet, veranlassen ihn zu dem Schluß, daß die günstigen Ergebnisse der Radiumbehandlung mit wesentlich geringerer primärer Gefahrenquote gewonnen sind.

Es ist Pankow unbedingt beizupflichten, wenn er es für wünschenswert hält, daß in Statistiken über die Carcinombehandlung die Frage der Morbidität und Mortalität gründlicher als bisher einer Betrachtung unterzogen wird, damit eine objektivere Beurteilung der Strahlentherapie möglich ist.

Wir haben in der Kieler Klinik unter diesem Gesichtspunkt das gesamte Material von Oktober 1922—30. Januar 1930

durchgearbeitet und an Hand der ganz ausführlichen klinischen Berichte, der Fiebertabellen und Skizzen über die Art der Radiumapplikation den klinischen Verlauf der Fälle während und nach der Radiumeinlage studiert. Es ist klar, daß einmal die Ausdehnung des Carcinoms, zum andern die Radiumdosis, sowie die Art der Applikation, genau herausgearbeitet werden mußte, um die Abhängigkeit der einzelnen Faktoren zueinander zu erkennen und Lehren aus dem Material zu ziehen.

Tabelle 1

Jahr	Operierte Fälle	Radium-Röntgenfälle	Incurable Fälle
1922	11	7	0
1923	39	19	3
1924	36	21	3
1925	33	33	6
1926	19	41	6
1927	42	22	6
1928	46	30	3
1929	34	45	6
1930	41	39	12
	301	257	45

Auf der Tabelle 1 haben wir unser Material an Collum Carc. von den Jahren 1922—1930 eingeteilt in 3 Kategorien. Operierte Fälle, Radium-Röntgenfälle und incurable Fälle. Operierte Fälle sind im ganzen 301, die teils nach Wertheim, teils nach Schautha operiert wurden. Radium-Röntgenfälle 257 und incurable Fälle 45.

Bei unseren weiteren Betrachtungen handelt es sich nur um die mittlere Rubrik der Radium-Röntgenfälle und zwar um 256 Fälle, da ein Fall von den 257 nur mit Radium behandelt wurde, der also aus dem Rahmen unserer Betrachtungen herausfällt. Wir haben der Einfachheit halber die Radiumfälle eingeteilt in operable und inoperable. Die sonst übliche Einteilung nach Döderlein von A—D haben wir aus praktischen Gründen fallen gelassen und Gruppe A und B als operable und Gruppe C als inoperable zusammengefasst. Die Döderleinsche Einteilung versteht unter

Gruppe A
die gutbegrenzten Fälle v. Carc.

Gruppe B
die schon ausgebreiteten, aber noch zu operierenden Fälle.

Gruppe C
die schon über die Grenze der Operabilität ausgebreiteten, aber noch der Radium-Behandlung zugänglichen Fälle.

Gruppe D
die incurablen Fälle.

Es ergeben sich dabei 48 operable Fälle, die mit Radium behandelt wurden. Die Operation wurde in diesen Fällen abgelehnt, meist aus Gründen des allgemeinen Körperzustandes der betreffenden Patientin, sei es, daß allgemeine Schwäche, starke Adipositas, hoher Blutdruck, oder sei es, daß ein Vitium cordis, Nierenerkrankung oder sonstige Organerkrankungen als Contraindikation gegen die Operation angesehen wurden. In der folgenden Tabelle 2 (siehe nächste Seite) haben wir die Gesamtzahl der Radiumfälle eingeteilt in 48 operable Fälle und 208 inoperable Fälle und jede dieser Rubriken wieder in die zwei verschiedenen Hauptformen der Radiumapplikation,

1. die sog. massive Dosis, d. h. einmalige Applikation von 3500—5000 mgh. E.

2. Die Applikation des Radiums in fraktionierter Dosis, d. h. zwei—viermaliger Applikation von etwa 2000 mgh. E. in Abständen von einer bis vier Wochen. Gewöhnlich wurde die zweite Radium-Behandlung 8 Tage nach der ersten vorgenommen und dann hier eine Pause von 2—3 Wochen bis zur 3. Radium-

Tabelle 2

Klinischer Verlauf der Radium-Behandelten Fälle.

von 603 Collum Carc. Insgesamt 256 Fälle.

(1. Oktober 1922 bis 31. Dezember 1930)

	48 operable Fälle		208 Inoperable Fälle		Summe:	
	1× 3500-5000 mgh. E.	3×2000 mgh. E.	1× 3500-5000 mgh. E.	3×2000 mgh. E.		
1. Glatter Verlauf	17	16	61	40	134	52½%
2. Harmlose Komplikationen. (Subfebril. Toxische Erscheinungen)	4	4	47	30	85	33%
3. Schwere Komplikationen						
a) Pyometra	1	1	—	3	5	9%
b) Parametritis	2	—	3	6	11	
c) Thrombophlebitis	1	1	—	2	4	
d) StarkeBlutung	—	—	—	3	3	
4. Exitus (Primär)	—	1	12	1	14	5½%
	25	23	123	85	256	

einlage gemacht. Die Art der Radiumapplikation (Massivdosis) ist hauptsächlich in den Jahren 1922—1928 geübt worden, während in den letzten Jahren die zweite Methode der fraktionierten Applikation angewandt wurde. Bei der ersten Methode will man durch eine einzige Massivdosis das Carcinom zerstören, läuft natürlich infolge der hohen Dosis Gefahr, auch die Nachbarorgane, wie Blase und Mastdarm erheblich zu schädigen. Bei der fraktionierten Dosis gelingt es offensichtlich besser, den ganzen Tumor in den Bereich der Radiumstrahlung zu bringen, ohne größere Schädigungen der Nachbarorgane zu setzen. Wie auch aus der Tabelle hervorgeht, finden sich die meisten schweren Komplikationen nach Anwendung der massiven Dosis. Bei der fraktionierten Radiumapplikation gelingt es, den Tumor durch die erste Bestrahlung zum Schrumpfen zu bringen und die Randpartien des Tumors leichter in den Strahlenbereich der geringeren Radiumdosis zu bringen. In Fällen von starkem exophytischen Wachstum wurde meist der überwuchernde Teil abgetragen, sodaß man mit dem Radium dem Zentrum des Tumors näher kommen konnte und so den Gesamttumor besser in den Strahlenbereich des Radiums bringen konnte. Bei den mehr endophytisch entwickelten Tumoren wurde gewöhnlich eine Patrone von etwa 48 mgh. E. in den Cervikalkanal eingelegt und in den Krater des Tumors eine Münze mit etwa 48—50 mgh. E. gelegt. Ebenfalls bei den tiefen Cervixknoten wurde das Radium intracervikal appliziert, um den Tumor genügend in den Strahlenbereich zu bringen. Es besteht kein Zweifel, daß die intracervikale Applikationsform gewisse Gefahrenmomente mit sich bringt. Schon das Auffinden des Cervikalkanals in dem Tumorgewebe kann sehr große Schwierigkeiten bereiten, sodaß Durchbrüche nach vorn zur Blase hin und nach hinten zum Rectum vorkommen. Auch bei uns ist ein Fall bemerkt, bei dem eine Perforation in den Douglas beim Versuch der Dilatation gesetzt wurde. Der Versuch der Radiumeinlage wurde sofort abgebrochen und die perforierte Stelle breit drainiert. Der Fall verlief ohne weitere Komplikation. Außerdem kann man feststellen, daß in sämtlichen Fällen, wo Komplikationen in irgend einer Form auftraten, Radium intracervikal appliziert war. Wir müssen noch eine dritte Applikationsform hier erwähnen: Das Spicken des Tumors bzw. der parametranen Infiltrate mit Radiumnadeln, eine Methode, auf die ich im Verlaufe der weiteren Betrachtungen noch zurückkomme.

Tabelle 3

Klinischer Verlauf der Radium-Behandelten Fälle.

148 Fälle m. Massiv dosis bestr.

(1×3500—5000 mgh. E.)

	operabel	inoperabel	Summe
1. Glatter Verlauf	17	61	78
2. Harmlose Komplikationen (Subfebril. Toxische Erscheinungen)	4	47	51
3. Schwere Komplikationen a) Pyometra	1	—	1
b) Parametritis	2	3	5
c) Thrombophlebitis	1	—	1
d) Starke Blutung	—	—	—
4. Exitus (Primär)	—	12	12
	25	123	148

In der nächsten Tabelle 3 haben wir aus der Haupttabelle nur die mit Massivdosis bestrahlten Fälle herausgenommen. Dabei zeigt sich, daß von den operablen Fällen 17 einen vollkommen glatten Verlauf, d. h. ohne jede Reaktion oder irgendwelche toxischen Erscheinungen, wie Übelkeit, Brechreiz, Reizung der Blase und des Mastdarms, nehmen. In vier Fällen traten harmlose Komplikationen auf, d. h. Fieberanstieg bis 38° auf kurze Zeit, toxische Erscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Blasen- und Mastdarmreizung viermal wurden schwerere Komplikationen beobachtet. Wir haben als schwerere Komplikationen vier Hauptarten unterschieden:

a) Pyometra

b) Parametritis

c) Thrombophlebitis

d) Starke Blutung.

In dieser Rubrik war einmal eine Pyoemetra, zweimal Parametritis, einmal Thrombophlebitis aufgetreten.

Inoperable Fälle wurden in 123 Fällen mit Massivdosis behandelt. Von dieser Gruppe verliefen 61 vollkommen glatt, 47 zeigten harmlose Komplikationen, 3 schwerere Komplikationen, und zwar Parametritiden, und 12 primäre Exitus. Davon 3 an Peritonitis, zwei an Sepsis, zwei an Embolie, zwei an Verblutung und drei an Urämie. Es läßt sich darüber streiten, ob es richtig ist, die letzten drei an Urämie ad exitum gekommenen Fälle dem Radium aufs Konto zu setzen. Tatsache ist jedenfalls, daß der Exitus direkt im Anschluß an die Radium-Behandlung erfolgt ist. Wir müssen sie hier anführen in Parallele zur Operationsstatistik. Wie aus den Sektionsprotokollen hervorgeht, war in allen Fällen die Vorbedingung für eine Urämie durch die Ausbreitung des Carcinoms gegeben. Ich möchte die einzelnen Fälle in dem folgenden Abschnitt anführen.

Zur besseren Übersicht folgende Tabelle der gesamten primären Exitus nach Radiumbehandlung:

Tabelle 4

Primäre Exitus nach Radium-Behandlung.

14 Fälle.

	Operable Fälle		Inoperable Fälle	
	1×3500-5000 mgh. E.	3×2000 mgh. E.	1×3500-5000 mgh. E.	3×2000 mgh. E.
Peritonitis	—	nach 1 III. R. A.	3	nach 1 II. R. A.
Sepsis	—	—	2	—
Embolie	—	—	2	—
Verblutung	—	—	2	—
Urämie	—	—	3	—

Zunächst die drei primären Todesfälle nach Radiumbehandlung durch Urämie.

1. Ca. port. inop.

Histologisch: Ca. mit beginnender Plattenepitheldifferenzierung. Beide Parametrien stark infiltriert. Radiumeinlage von 2500 mgh. E. Nach Radiumeinlage urämische Erscheinungen, Erregungszustände, Zittern, Krämpfe. Daher Entfernung des Radium nach 50 Stunden. Dauernde Verschlechterung des Zustandes, Vertiefung des Coma uraemicum. Exitus letalis am 4. Tag nach der Radiumbehandlung. Obductionsbefund: Uterus gänzlich von Ca. durchwuchert, desgleichen Parametrien. Rectum frei. Übergang des Carc. auf die

hintere Blasenwand. Beide Ureteren dick vor der Mündung in die Blase umwuchert und strikturiert. Rechts völlig verschlossen, oberhalb stark diladiert. Metastasen in den Drüsen der Hypogastrica und Aorta.

2. Ca. colli inop. histologisch mit beginnender Plattenepitheldifferenzierung. Beide Parametrien infiltriert. Pat. ist schon vor der Radiumeinlage sehr elend. Applikation von 2600 mgh. E. Radium. Zustand verschlechtert sich dauernd, leichter Temperaturanstieg. Urämische Symptome, die sich mehr und mehr verstärken. Am 11. Tag nach der Radiumeinlage Exitus an Urämie und Kachexie.

Obductionsbefund: Großer zerfallener Collumkrater. Douglas mit Ca. durchsetzt. Rectum stark verzerrt, im Tumormassen eingebacken. Rechter Ureter stark verdickt, Carcinom durchwuchert. Hydronephrose rechts.

3. Ca. colli inop. fast incurabel, histologisch: Ca. mit beginnender Plattenepitheldifferenzierung.

Applikation von 5000 mgh. E. Intracervikal 25 mgh. E. vor die Portio 48 mgh. E. und 2 Nadeln à 2 mgh. E. Zunächst nach 10 Tagen starke Blutung, die durch Termokauterisation, Tamponade gestillt wird. Dann langsam auftretende urämische Erscheinungen. Rest N steigt in kurzer Zeit von 62 mg. % auf 235 mg %. Deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Apathie, Somnolenz, vollkommenes Coma urämicum. Allmähliches Versagen des Kreislaufes. Exitus le talis.

Obductionsbefund: Verjauchtes Ca. colli mit Übergang auf die Parametrien und Kompression der Ureteren. Hydronephrose Hydrureter. Nekrotiesierende Kolpitis. Eitrige Bronchitis, geringfügige diffuse Bronchiektasien. Partielle Atelektase der Lungenunterlappen. Verwachsung der Pleurablätter rechts, Gallensteine, Pulpaschwellung der Milz.

Betrachten wir dann weiter zwei Fälle von primären Exitus an Sepsis nach der Radiumeinlage.

1. Ca. colli inop. (progr.) histologisch: Gruppe II Carc. m. Neigung zur Zylinderepitheldiff. Intracervikale Applikation von 42 mgh. E., vor die Portio 50 mgh. E. und 3 Nadeln zusammen 6 mgh. E. Im Anschluß an die Radiumeinlage leichte Temperaturschwankung. Ganz allmählich sich entwickelnder septischer Zu-

stand. Langsamer körperlicher Verfall, weiter zunehmende Kachexie, Somnolenz, Exitus letalis.

Obductionsbefund: Breiter Einbruch ins Rectum und in Parametrien, große Mastdarmscheidenfistel mit Ureterfistel links, Hydronephrose, Hydrureter. Allgemeine Kachexie und Anämie, Thrombose beider venae iliacae.

2. Ca. colli inop. Histologisch: Gruppe V Carc. m. hochdiff. Plattenepithel und beginnender Verhornungstendenz. Linke Parametrien breit infiltriert. Einlage von 94 mgh. E. in den großen Krater des endophytischen Tumors. Bei dem an sich schon schlechten Allgemeinzustand langsame Entwicklung eines chronisch-septischen Zustandes, der unter langsam zunehmendem Verfall zum Exitus führt. Große Mastdarm- und Blasenscheidenfistel, große Kloakenbildung.

Obductionsbefund: Verjauchendes Ca. colli mit Übergreifen auf die Vagina und das Corpus uteri. Hochgradige Zerstörung der hinteren Wand der Vagina. Durchbruch in das Rectum und nach der Blase. Nekrotisierende Zystitis. Bronchopneumonie beider Unterlappen. Braune Atrophie des Herzens, Fettleber, Nierenarben beiderseits. Pseudomelanose des Dünn- und Dickdarms, Gallensteine.

Weiterhin drei Fälle von Peritonitis.

1. Ca. colli inop. Histologisch: Gruppe IV. Carc. mit beginnender Plattenepitheldifferenzierung. Radiumeinlage von 94 mgh. E. Ra. Nach der Radiumeinlage Temperaturanstieg auf 39,2°, nach Entfernung des Radiums wieder Abfall der Temperatur, jedoch gleich Wiederanstieg. Peritonitis. Starke Druckempfindlichkeit des Leibes, Bauchdeckenspannung. Sofortige Operation. Es zeigt sich keine Perforation, sondern Durchwanderungsperitonitis. Nach 3 Tagen Exitus letalis.

2. Ca. colli inop. Histologisch: Gruppe I/IV. Teils unreif, teils beginnende Plattenepitheldifferenzierung.

Radiumeinlage intracervikal 28 mgh. E. und 14+25 mgh. E. in den Krater. Radium muß vorzeitig entfernt werden wegen Fieberanstiegs. Entwicklung eines parametranen Infiltrats, später eines großen intraperitonealen Abszesses, der von der linken Flanke aus incidiert und drainiert wird. Dennoch Entwicklung einer diffusen Peritonitis bei leicht septischem Zustand. Exitus letalis am 54. Tag.

3. Ca. colli inop. Histologisch: Gruppe IV. Carc. mit beginnender Plattenepitheldifferenzierung.

Radiumapplikation intracervikal 28 mgh. E. vor die Portio 43 mgh. E. an Nadeln 9 mal 2 mgh. E. Zunächst Radium verhältnismäßig gut vertragen. Dann Auftreten von Aceton (Pat. ist Diabetikerin). Unter Insulin- und Dextrosezufuhr Aceton wieder verschwunden, in der medizinischen Klinik weiter behandelt, dann wieder zurückverlegt wegen schleichender Peritonitis, die nach 10 Tagen zum Exitus führt.

Obductionsbefund: Diffuse Carcinose des Peritoneums. Starke Hydronephrose rechts, Atrophie des Pankreas, beginnende Mesaortitis luica mit Aneurysmabildung.

Weiter zwei Fälle, die an Verblutung nach Radiumbehandlung ad exitum kamen.

1. Ca. colli inop. Histologisch: Gruppe IV. Carc. mit beginnender Plattenepitheldifferenzierung.

Ca. kurz vor der Perforation in die Blase. Hgb. 68%. Das Radium wird nach 24 Stunden spontan ausgestoßen. Nach mehrfachen stark kurz aufeinander folgenden Blutungen Exitus. Keine Möglichkeit einer Therapie.

Obductionsbefund: Verjauchtes Ca. colli mit Übergreifen auf Rectum und Blase, carcinomatöse Infiltration des perivaginalen Gewebes, sowie des linken Parametriums. Kompression der Ureteren, Hydronephrose geringen Grades. Große blasse Niere. Weiche Milzschwellung, geringes Lungenoedem, geringe Hypertrophie des linken Ventrikels.

2. Ca. portionis prgr. Histologisch: Gruppe ? Schlechter Allgemeinzustand. Anämie. Hgb. 60%. Applikation von 2200 mgh. Radium in den Krater des Tumors. Sehr starke Blutungen nach Entfernung des Radiums. Herabsinken des Hgb.-Gehalts auf 32%, erneute starke Blutung von der Pat. sich nicht wieder erholt. Exitus.

Obductionsbefund: Verjauchendes Ca. colli mit Übergreifen auf die Scheide und beide Parametrien. Durchbruch nach der Blase, Kompression beider Ureteren und Dilatation der oberhalb gelegenen Abschnitte. Hydronephrose, Pyelonephritis beiderseits, braune Atrophie des Herzens und der Leber, multiple Angiome der Leber, hochgradige Anämie, Kachexie mäßigen Grades.

Zuletzt noch zwei Fälle von Embolie nach Radiumbehandlung.

1. Ca. portionis inop. Histologisch: Gruppe IV. Carcinoma mit beginnender Plattenepitheldifferenzierung.

Nach Applikation von 2400 mgh. E.; zunächst ganz glatter Verlauf. Am 15. Tag Lungenembolie, Exitus.

Obductionsbefund: Lungenembolie, Pyonephrose, Ca.-Metastasen in den iliacalen und aortalen Drüsen.

2. Ca. portronis ad vaginae progr. Histologisch: Gruppe I. Unreifes Carcinom. Applikation von 48 mgh. E. Radium, sodaß 3500 mgh. E. erreicht werden. Zunächst leichte toxische Erscheinungen, Übelkeit, Erbrechen, dann langsame Erholung. Am 17. Tag Lungenembolie.

Betrachten wir nunmehr die mit Massiv-Dosis bestrahlten operablen Fälle, so finden wir (siehe Tabelle 3) 5 Fälle mit schwereren Komplikationen und zwar einmal Pyometra, zweimal Parametritis und einmal Thrombophlebitis. Bei den inoperablen Fällen zeigte sich dreimal eine Parametritis.

Ich möchte die einzelnen Fälle von Morbidität nach Radium-Massiv-Dosis-Behandlung kurz anführen:

In dem ersten Fall von Pyometra wurde eine Dosis von 4400 mgh. E. appliziert und zwar intracervikal 28 mgh. E. vor die Portio 16 mgh. E. Bei diesem an sich operablen Falle wurde von der Operation abgesehen wegen schlechten Allgemeinzustandes, erheblicher Adipositas und Myodegeneratio cordis. Nach der Radiumeinlage Übelkeit, Erbrechen, starke Kopf- und Leibschmerzen, leichte Temperaturen und Pulserhöhung. Später Entwicklung einer Pyometra mit geringem parametranem Exudat. Leichtes Abklingen der Erscheinungen, dagegen hartnäckige Pyelitis, rechts Pyelonephrose, Stenose des rechten Ureters in 3 cm Höhe.

Weiter zwei Fälle von Parametritis.

1. Ca. portionis operabilis. Histologisch: Ca. mit Plattenepitheldifferenzierung. Einlage von 28 mgh. E. intracervikal und 48 mgh. E. vor die Portio. Radium muß nach 24 Stunden entfernt werden wegen erheblicher Darmspasmen und peritonealer Reizerscheinungen. Parametritis, Pyosalpinx, Douglasexsudat. Trotz Entfernung des Radiums erst allmähliche Besserung des Zustandes, langsames Abklingen der Entzündungserscheinungen.

2. Ca. colli operab. Wegen schlechten Allgemeinzustandes starker Adipositas und Emphysem wird Operation abgelehnt und Radiumbehandlung vorgezogen. Applikation von 4400 mgh. E. intracervikal 28 mgh. E. vor die Portio im ganzen 16 mgh. E. Radium muß wegen Temperaturanstieg nach 69 Stunden entfernt werden. Starke Herzbeschwerden, Kurzatmigkeit, starke Blasenbeschwerden Tenesmen. Parametrane Entzündung nach Entfernung des Radiums langsame Besserung des Zustandes, Abklingen der Entzündungserscheinungen.

Dann noch ein Fall von Thrombophlebitis. Ca. colle operabile. Histologisch: Gruppe III. (Adenocarcinom.)

Keine Operation wegen sehr starker Anämie. Hgb. 25% starker Adipositas. Blutdruck: 165/72. War.: ++. Herz: verbreitert. Über allen Ostien systolisches Geräusche. Besonders über der Pulmonalis (anämisch). Applikation von 48 mgh. E. 75 Stunden lang, sodaß 3600 mgh. E. erreicht werden. Nach Radiumeinlage Auftreten einer Thrombophlebitis im rechten Bein in der Vena femoralis. Außerdem pneumonische Erscheinungen. Erst ganz allmählich Abklingen der Erscheinungen und Besserung des Zustandes. Später recidivfrei.

Hinzukommen noch die drei inoperablen Fälle, die alle drei mit parametritischen Erscheinungen auf die Radiumbehandlung reagierten.

Ich will kurz einen dieser Fälle anführen, die anderen beiden zeigten einen ähnlichen Verlauf.

Ca. colli inop. Histologisch: Gruppe IV.

Ca. mit beginnender Plattenepitheldifferenzierung. Radiumapplikation von 4800 mgh. E. Intracervikal 11,3 mgh. E. vor die Portio 25 mgh. E. 3 Nadeln à 2 mgh. E. Nach 117 Stunden Anstieg der Temperatur, starke Schmerzhaftigkeit im Unterleib und Kreuz. Entwicklung eines Douglasexsudats. Nach Douglasincision und Drainage Besserung und später völlig glatter Verlauf.

Die anderen beiden Fälle waren ziemlich fortgeschrittene Fälle, beides Carcinoma portionis ad vaginae progr. Ziemlich kachektischer Zustand, Applikation von 2400 mgh. E. Nach Radiumeinlage dauernd Temperaturen, chronisch-septischer Zustand, parametrane Entzündung. Langsamer Verfall. Nach 5 Monaten Exitus.

Der dritte Fall zeigte nach der Radiumapplikation ebenfalls hohes Fieber, das nach kurzem Abfall wieder bis 40° ansteigt. Schüttelfrost, hohe Pulsfrequenz. Peritonitischer Reizungszustand. Parametritis. Allgemeinzustand zeigt langsame Verschlechterung. Nach 7 Monaten Exitus.

Auf der nächsten Tabelle 5 sehen wir das Gegenstück zu Tabelle 3, die 108 Fälle, die mit fraktionierter Radiumdosis bestrahlt wurden.

Die Tabelle zeigt, daß von den operablen Fällen 16 einen vollkommen glatten Verlauf nahmen, 4 harmlose Komplikationen zeigten und zwei mit schwereren Komplikationen reagierten und eine primären Exitus. Die inoperablen mit fraktionierter Dosis bestrahlten zeigten in 40 Fällen glatten Verlauf, in 30 Fällen harmlose Komplikation und in 14 Fällen schwerere Komplikationen. Dreimal Pyometra, sechsmal Parametritis, zweimal Thrombophlebitis, dreimal starke Blutung und einmal einen primären Exitus.

Betrachten wir zunächst die beiden primären Exitus nach fraktionierter Radiumbehandlung.

In dem ersten Falle handelt es sich um einen operablen Fall, bei dem die vorhergehende erste und zweite Radiumbehandlung reaktionslos vertragen war, jedoch nach der dritten Radiumeinlage sofort das Fieber anstieg, Peleveoperitonische Erscheinungen, Schüttelfröste auftraten, ebenfalls zeigte sich eine starke Anschwellung am linken Unterschenkel, Embolie? Dauernde Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Versagen des Kreislaufes, Somnolenz, Exitus. Rest N war nicht erhöht.

Obduction ergab: Thrombose des Plexus vaginalis der linken Vena spermatica und Hypogastrika, frische verruccöse Endokarditis.

Bei dem zweiten Falle traten die Komplikationen nach der zweiten Radiumapplikation auf. Es handelt sich um ein Ca. colli inop. der Gruppe IV. Ein endophytischer Tumor, bei dem die Parametrien beiderseits etwas kurz waren und die Ligamenta sacro-uterina beiderseits starr infiltiert waren. Die erste Radiumbehandlung wurde vollkommen reizlos vertragen. Die zweite Radiumeinlage wurde mit 40 mgh. E. intracervikal und Spickung der Parametrien (32 mgh. E.) vorgenommen. Gleich im Anschluß

Tabelle 5

Klinischer Verlauf der Radium-Behandelten Fälle.

108 Fälle m. frakt. Dosis bestr.

(3×2000 mgh. E.)

	operabel	inoperabel	Summe
1. Glatter Verlauf	16	40	56
2. Harmlose Komplikationen (Subfebril. Toxische Erscheinungen)	4	30	34
3. Schwere Komplikationen a) Pyometra	1	3	4
b) Parametritis	—	6	6
c) Thrombophlebitis	1	2	3
d) Starke Blutung	—	3	3
4. Exitus (Primär)	1	1	2
	23	85	108

daran peritonitische Erscheinungen, die fortschreitend sich zu einer diffusen Peritonitis entwickelten. Am 4. Tage Exitus letalis.

Obductionsbefund: Großer Krater mit großen Tumormassen im rechten Parametrium mit der Beckenwand verbacken. Perforation des rechten Parametriums in die freie Bauchhöhle und davon ausgehend jauchige Peritonitis.

Wir kommen jetzt zur Betrachtung der Fälle von Morbidität nach fraktionierter Radiumapplikation.

Während auf Tabelle 3 von den 148 mit massiver Dosis behandelten Fällen nur 7 Fälle von Morbidität auftraten, finden wir bei den 108 mit fraktionierter Dosis behandelten 16 Fälle mit schwerer Komplikation. Wir müssen allerdings dabei bemerken, daß eine größere Anzahl von einzelnen Radiumeinlagen bei den Fällen der fraktionierten Applikation vorliegt und daß, wenn man die einzelne Radiumapplikation zugrunde legt, verhältnismäßig die Morbiditätsziffer bei der massiven Dosis eine ähnliche ist, wie bei der fraktionierten Applikation des Radiums. Von den operablen Fällen, die mit fraktionierter Radiumdosis behandelt wurden, zeigen nur 2 Fälle schwerere Komplikation und zwar beide nach der dritten Radiumbehandlung. Einmal Pyometra und einmal Thrombophlebitis.

Ich möchte die Fälle kurz anführen:

1. Ca. colli op. Die ersten beiden Radiumbehandlungen wurden gut vertragen, bei der dritten Radiumbehandlung entleert sich übelriechendes eitriges Sekret aus dem Cervikalkanal. Pyometra. Längere Zeit Uterusspülungen mit Chloramin, später ohne Schwierigkeiten nächste Radiumeinlage möglich, keine Komplikation.

2. Ca. colli op. Einlage intracervikal vor die Portio und Spicken des Parametriums. Im ganzen 1700 mgh. E. Erste und zweite Radiumeinlage ebenfalls glatt vertragen. Nach der dritten Radiumbehandlung stark mitgenommen, Thrombophlebitis am linken Bein, starke Schwellung. Nach der üblichen Behandlung glatter Verlauf.

Von den 14 inoperablen Fällen, die nach fraktionierter Radiumapplikation schwerere Komplikationen zeigten, möchte ich noch einzelne, besonders charakteristische Fälle herausgreifen.

Wie die Tabelle zeigt, finden sich zwei Fälle von Pyometra, 6 Fälle von Parametritis, 2 von Thrombophlebitis und 4 von starker Blutung. Von jeder Form der Komplikation bringe ich einen Fall:

1. Ca. colli inop. Histologisch: Gruppe IV. Carcinom mit beginnender Plattenepitheldifferenzierung. Erste und zweite Radiumbehandlung reaktionslos vertragen. Dritte Radiumeinlage mußte vorzeitig nach 6 Stunden entfernt werden wegen Fieber und Schüttelfrost. Entstehung einer Pyometra. Behandlung mit Uterusspülungen. 14 Tage nach Radiumeinlage glatter Verlauf

Dann ein weiterer Fall.

Ca. colli inop. Histologisch: Gruppe I. Unreifes Carcinom. Intracervikal 42 mgh. E. Radium vor die Portio 48 mgh. E., im ganzen werden 1600 mgh. E. gegeben. Nach der Radiumeinlage Fieber und starke wiederholte Blutungen. Nach vorübergehendem Abfall der Temperatur erneut hohes remittierendes Fieber. Erst nach 4 Wochen Besserung, dann wieder wechselnder Zustand, wechselnde Bauchdeckenspannung, Thrombose links, langsam Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Dann noch ein Fall von starker Blutung.

Ca. colli inop. Histologisch: Gruppe V—VI, Carc. mit hoch differenzierten Plattenepithel und beginnender Verhornungstendenz. Erste und zweite Radiumeinlage glatt vertragen, nach der dritten Einlage (intracervikal 42 mgh. E. vor die Portio 48 mgh. E.) Zwei Tage nach Radiumentfernung sehr starke Blutung, erheblicher Blutverlust. Verschorfung, dann glatter Verlauf.

Und zum Schluß sei noch ein Fall von Thrombophlebitis angeführt:

Ca. colli inop. Histologisch: Gruppe V—VI Carc. mit hoch differenziertem Plattenepithel und beginnender Verhornungstendenz. Applikation von 2300 mgh. E. 48 mgh. E. vor die Portio. Nach der ersten Radiumbehandlung Temperaturanstieg, Entwicklung einer Thrombophlebitis, die allerdings nach der üblichen Therapie bald abklingt.

Zur besseren Übersicht füge ich noch die Tabelle mit den 23 Fällen von Morbidität nach Radiumbehandlung ein (siehe nächste Seite).

Tabelle 6.

23 Fälle von Morbidität nach Radium-Behandlung.

	Massiv-Dosis		Fraktionierte Dosis							
	1×3500—5000 mgh. E.		3×2000 mgh. E.							
			Operabel				Inoperabel			
	Operabel	In-operabel	I. R. A.	II. R. A.	III. R. A.	IV. R. A.	I. R. A.	II. R. A.	III. R. A.	IV. R. A.
a) Pyometra	1	—	—	—	1	—	1	—	1	—
b) Parametritis	2	3	—	—	—	—	3	1	2	—
c) Thrombophlebitis	1	—	—	—	1	—	1	1	—	—
d) Starke Blutung	—	—	—	—	—	—	1	1	1	1

Seit 1928 ist bei uns fast ausschließlich die Methode der fraktionierten Radiumapplikation angewendet worden, d. h., um nochmal zu wiederholen, dreimal etwa 2000 mgh. E., wobei die zweite Radiumbehandlung 8 Tage nach der ersten Bestrahlung und die dritte 2—3 Wochen nach der zweiten gegeben wurde. Die Applikation des Radiums wurde möglichst den einzelnen Fällen individuell angepaßt, fast stets so, daß eine intrauterine Patrone und eine vor die Portio gelegte Münze angewendet wurde. In einzelnen Fällen wurden auch noch die Parametrien mit Radiumnadeln gespickt. Doch ist die letzte erwähnte Methode verlassen, weil daraus kein Vorteil erwächst, höchstens eine gesteigerte Möglichkeit für die Infektion gegeben ist. Diese leitenden Gesichtspunkte für diese Einstellung sind aus den Erfahrungen mit der massiven Dosis erwachsen. Es geht aus dem Material deutlich hervor, daß die einzeitige Bestrahlung zu große Gefahren mit sich bringt durch eine zu stark um sich greifende Gewebsnekrose und Schädigung der Nachbarorgane und daß man durch fraktionierte Bestrahlung diese Gefahren soweit beschränken kann, daß wohl Komplikationen auftreten, aber keine erhöhte Lebensgefährdung entsteht. Außerdem gelingt es bei der Massiv-Dosis im Falle einer größeren Ausdehnung des Neoplasmas nicht immer den ganzen Tumor in den Strahlenbereich zu bekommen. Besonders bei großen Knoten oder stark exophytisch entwickelten Tumoren. Bei der fraktionierten Applikation des Radiums gelingt es durch die erste Dosis das Ca. zum Schrumpfen zu bringen, sodaß die Randpartien des Tumors der zweiten Radiumdosis zugänglicher gemacht werden. In Übereinstimmung dieser Erfahrungen mit dem klinischen Verlauf kommt es oft zu sehr starker Schrumpfung, ab und zu bis zur Formierung einer neuen Portio. Die Erfahrung der 5 Jahre der Massiv-Dosis-Behandlung zeigt eine erschreckend hohe Mortalität durch Einbruch in Blutbahn oder Parametrien oder Peritoneum mit 12 Fällen von der gesamten primären Mortalität von 14 unter 256 Fällen. Über die Wirksamkeit der einzelnen Applikationsform lassen sich Schlüsse auf den absoluten Effekt nicht ziehen, dafür ist allein maßgebend der Prozentsatz der Dauerheilung. Diese Betrachtung fällt aus dem Rahmen der vorliegenden Arbeit, ist auch für die Jahre von 1926 ab nicht zu übersehen, da ein Zeitraum von 5 Jahren für die Beurteilung der Dauerheilung notwendig ist.

Es wird zum Schluß noch einmal hervorgehoben, daß es in der vorliegenden Arbeit nicht darauf ankam, über die Leistungsfähigkeit der Radiumbehandlung, über die mit ihr zu erzielenden Dauererfolge zu berichten, sondern ausschließlich der primäre Verlauf sollte mitgeteilt werden. Mit außerordentlicher Deutlichkeit hebt sich aus dem Material die ganz erhebliche Zahl der primären Mortalität bei Massiv-Dosis-Behandlung gegenüber der Behandlung mit fraktionierten Dosen heraus. Es ist gar kein Zweifel, daß dieser massive Eingriff auf das Carcinom, der ja, von verschiedenen Therapeuten bis zu 15000 mgh. E. Ra. in die Höhe getrieben worden ist, für die Nachbarorgane eine schwere Schädigung darstellt. So stehen in unserem Fall, um es noch einmal zu wiederholen, 12 Fälle von primären Exitus, 2 Fälle bei fraktionierter Behandlung gegenüber. Die Zahl von 14 primären Exitus bedeutet eine primäre Mortalität von $5\frac{1}{2}$%, demgegenüber für das Gesamtmaterial die schweren Komplikationen (Pyometra, Parametritiden, Thrombophlibitis und starke Blutungen) mit 9%. Die harmlosen Komplikationen, die mit 33% errechnet sind, sind nur der Vollständigkeit halber mit angeführt. Es handelt sich dabei um subfibrile Temperatursteigerungen und toxische Erscheinungen, wie Erbrechen und ganz vereinzelt einmal auftretend Blasen- und Darmbeschwerden in Form von leichten Tenesmen, Urindrang usw. Es hat sich dabei nur um ganz vorübergehende Symptome gehandelt, die dort auch wohl, wie insbesondere die letzten Symptome, durch das starke Wegtamponieren von Blase und Mastdarm hervorgerufen sein können. Mit der Herausnahme des Radiums gingen in jedem dieser Fälle die Beschwerden vollkommen zurück. Praktisch-klinisch kann man also diese 33% von harmlosen Komplikationen den glatt verlaufenden Fällen ($52\frac{1}{2}$%) zurechnen, sodaß man auf gut 85% glatten oder fast glatten Verlauf kommt. Immerhin ist die Zahl von nahezu 15% schweren Komplikationen und Exitus doch recht erheblich und unter allen Umständen muß aus dieser Zahl die Folgerung gezogen werden, daß auch die Radiumbehandlung nicht als unschädlich in ihren Nebenwirkungen angesprochen werden darf, sondern daß unter allen Umständen die Fälle einzeln sorgfältig individualisierend behandelt werden müssen. Zweifellos spielt die Technik der Radiumeinlage eine große Rolle und man muß Heyman deshalb darin beipflichten, wenn er sagt, daß radiologische Behandlungstechnik immer noch bedeutende Ent-

wicklungsmöglichkeiten hat, während die operative Technik allem Anschein nach ihren Höhepunkt erreicht hat. Wenn auch die Zahlen nicht groß sind, so ist doch aus unserem Material die Schlußfolgerung zulässig, daß fraktionierte Radiumdosierung langsam und allmählich den Carcinomtumor zum Schrumpfen bringt und ihn so der nächstfolgenden Radiumbehandlung immer besser zugängig macht, ein erheblicher Fortschritt bedeutet im Bezug auf die primäre Mortalität.

Es muß der Zukunft überlassen bleiben, zu beurteilen, ob die endgültigen Heilerfolge mit dieser Besserung der primären Mortalität Schritt halten oder weiter zu heben sind.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. R. Schröder für die liebenswürdige Überlassung des Materials, besonders Herrn Privatdozent Dr. Keßler für die gütige Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Hermann Schmidt, wurde am 27. Januar 1901 in Kiel als Sohn des Landesoberinspektor H. Schmidt und seiner Ehefrau geb. Schnoor geboren.

Von 1907 bis 1920 besuchte ich das Gymnasium zu Kiel, das ich mit der Reifeprüfung verließ. 1922 bestand ich an der Kieler medizinischen Fakultät die ärztliche Vorprüfung und 1925 das Staatsexamen. Die Approbation erhielt ich im Dezember 1926. Danach war ich als Volontär in der Ohren-Nasen-Halsklinik Kiel, in der Universitäts-Hautklinik und in der Universitäts-Frauenklinik tätig.